

На правах рукописи

ТУШИНА Наталья Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА
В УСЛОВИЯХ УДЛИНЕНИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ИЛИЗАРОВУ**

03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Казань – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор биологических наук **Стогов Максим Валерьевич.**

Официальные оппоненты:

- **Коксин Владимир Петрович**, д.б.н., ст.научный сотрудник биохимии, ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Минздрава РТ», и.о. зав.лабораторией биохимии; ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, старший преподаватель (г. Казань);

- **Камилов Феликс Хусанович** - доктор медицинских наук, профессор, член-корр. АН РБ, член-корр. РАЕН, Заслуженный деятель науки РФ и РБ, ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России, заведующий кафедрой биологической химии (г. Уфа).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана» (г. Казань)

Защита состоится «24» апреля 2014г. в 13.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.081.08 при ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008 г. Казань, ул. Кремлевская, д.18, ауд.211. Телефон: 7(843)23-37-842.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. Н.И. Лобачевского при ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д.35.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» www.kpfu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 года

**Ученый секретарь
диссертационного совета
д.б.н., профессор**



(Абрамова З.И.)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Удлинение конечностей остается одним из основных разделов реабилитации больных с аномалиями развития, последствиями травм и ортопедическими заболеваниями скелета. По данным некоторых авторов в структуре всей ортопедической патологии 50,3% составляют больные, которым показано удлинение конечностей (Каплунов О.А., 2002). В нашей стране и за рубежом для оперативного удлинения конечностей наиболее часто используется метод Г.А. Илизарова (Попков А.В. с соавт., 2000; Аранович А.М. с соавт., 2011). В последнее время метод чрескостного остеосинтеза применяется не только у ортопедотравматологических больных, но также у соматически здоровых людей для увеличения длины конечностей (Новиков К.И. с соавт., 2008).

Применение данного метода обеспечивает восстановление анатомии, строения и функции кости, но иногда требует длительного времени лечения, поэтому потребность в дополнительных воздействиях на процесс дистракционного костеобразования с целью сокращения сроков лечения остается актуальной задачей (Аранович А.М. с соавт., 2005; Гребнева О.Л. с соавт., 2010; Lammens J. et al., 2009).

Оперативное вмешательство на опорно-двигательном аппарате приводит к изменению гомеостаза, что связано с адаптационными процессами, происходящими в организме в ответ на повреждение, а изменение внутренней среды отражается на химическом составе сыворотки крови. Имеющиеся биохимические исследования состояния обменных процессов у пациентов с удлинением конечностей, как правило, посвящены изучению изменений маркеров костной ткани в сыворотке крови и суточной моче: щелочная и кислая фосфатаза, оксипролин, остеокальцин, кальций, фосфат, пропептид коллагена I типа (Камерин В.К. с соавт., 1999; Fink B. et al., 2002).

В настоящее время практически не изучены изменения в белковом, углеводном, липидном и других обменах, происходящие в ответ на удлинение костей конечностей. Нет фактического материала по сравнительному анализу метаболических изменений в зависимости от режима удлинения. Отсутствуют данные об особенностях метаболических реакций организма у пациентов с укорочениями костей конечности различной этиологии. Имеющейся недостаток данных затрудняет формирование целостной картины биохимических изменений, лежащих в основе адаптации организма к оперативному удлинению конечности, хотя понимание этих процессов является важным моментом не только для оценки характеристики течения репаративных процессов, но и для выявления молекулярных основ, определяющих программу, скорость и исход репарации тканей удлиняемого сегмента конечности.

На этом фоне актуальной задачей также является поиск биохимических показателей для комплексной оценки состояния организма пациентов ортопедического профиля в процессе лечения и реабилитации (Мамаев В.И., 2008; Fink B. et al., 2007). Для решения поставленных проблем, на наш взгляд, необходимо проведение исследования, в основе которого должен лежать комплексный анализ экспериментальных и клинических исследований.

Цель исследования – оценить особенности метаболических изменений при удлинении костей конечностей в условиях применения метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову.

Задачи исследования:

1. Исследовать биохимические показатели сыворотки крови у собак при разных режимах удлинения костей голени методом чрескостного дистракционного остеосинтеза по Илизарову.
2. Исследовать особенности изменений биохимических показателей сыворотки крови и суточной мочи пациентов с укорочениями костей конечностей различной этиологии в динамике их оперативного удлинения по методу Илизарова.
3. Провести сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови собак и пациентов при удлинении костей конечностей по Илизарову.
4. Определить биохимические критерии оценки репаративной регенерации и общего метаболического статуса, а также разработать подходы к лабораторному мониторингу течения репаративного процесса у пациентов при удлинении костей конечностей по методу Илизарова.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При формировании адаптационного ответа на оперативное удлинение костей конечностей по Илизарову в организме животных и человека происходят метаболические изменения на двух уровнях: системном, поддерживающем общую реакцию организма на удлинение, поэтому мало зависящим от режима дистракции, и местном, обеспечивающим репаративные процессы органов удлиняемого сегмента и зависящим от режима дистракции.
2. В результате нарушения целостности кости и в ходе ее репарации в организме формируется состояние, связанное с образованием новых и видоизменением старых метаболических связей, как в пределах органов удлиняемого сегмента, так и в контурах системной регуляции метаболизма, приводящее к повышению реактивности организма при повторном повреждении кости.

Научная новизна исследования. Впервые комплексно изучены изменения метаболических процессов, формирующих адаптационный ответ организма к удлинению костей конечностей по Илизарову. Проведена сравнительная оценка метаболических изменений, развивающихся при удлинении конечности в различных режимах дистракции. Изучены особенности изменения показателей сыворотки крови и суточной мочи ортопедических пациентов с укорочениями костей конечностей различной этиологии в динамике их оперативного удлинения по методу Илизарова. Даны фундаментальные обоснования для направленного регулирования метаболических процессов. Впервые проведен сравнительный анализ данных экспериментальных исследований с данными клинических исследований. Предложено понятие «метаболического следа», как состояния развивающегося после первичного нарушения целостности кости, приводящего к формированию в организме животных и человека нового метаболического состояния, более реактивного к повторному повреждению кости. Предложена схема лабораторной оценки состояния пациентов в ходе

оперативного удлинения конечностей.

Практическая значимость работы. Изучение обменных процессов при удлинении конечностей дает возможность выявить наиболее чувствительные звенья обмена для обоснования научного планирования мероприятий по предупреждению данных нарушений в ходе лечения и реабилитации пациентов ортопедического профиля с целью оптимизации течения остеорепарации. Выяснение фундаментальной роли фактора воспаления, как необходимого элемента в формировании ответной реакции организма на удлинение, открывает новые возможности для направленной биохимической регуляции костной репарации, в целях сокращения сроков лечения пациентов данного профиля. Результаты планируемого исследования найдут применение в лабораторной диагностике. Разработанные схемы лабораторной оценки могут быть использованы в ортопедии в качестве дополнительного критерия оценки адаптации организма к удлинению костей конечностей, а также для мониторинга состояния пациентов в ходе лечения и во время реабилитации.

Внедрение результатов исследования. По теме диссертации имеется патент на изобретение и медицинская технология. В работу клинικο-диагностической лаборатории Центра внедрены схемы исследования состояния пациентов в ходе удлинения костей конечностей. Материалы работы используются в курсе лекций по прикладной химии для студентов факультета естественных наук ФГБОУ ВПО «Курганский государственный университет» и в лекциях учебного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».

Апробация работы. Материалы диссертационного исследования доложены на: международной конференции «Морфофункциональные аспекты регенерации и адаптационной дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата в условиях механических воздействий» (Курган, 2004); на I и II съездах травматологов и ортопедов УрФО (Екатеринбург, 2005; Курган, 2008); на международном конгрессе по наружной фиксации (Каир, 2007); на V международной конференции АСАМИ (Санкт-Петербург, 2008); на международной конференции «Остеопороз и остеоартроз – проблема XXI века» (Курган, 2009); на I Российском конгрессе АСАМИ (Курган, 2009); на Российской конференции, посвященной 80-летию со дня рождения Р.И. Лифшица «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии» (Челябинск, 2009); на всероссийской научно-практической конференции «Илизаровские чтения» (Курган, 2010, 2011, 2012).

Личный вклад автора. Автором проведен информационный поиск по изучаемой тематике, выполнено 90% методик изученных биохимических показателей у 53-х пациентов и 64-х собак. Выполнена компьютерная обработка полученных данных и статистический анализ. Автор участвовал в подготовке патента и написании статей.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из них 7 опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования.

Объем и структура работы. Работа изложена на 142 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы

с описанием и обсуждением результатов собственного исследования, состоящей из трех разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты представлены в виде 26 таблиц, 23 рисунков. Библиографический указатель включает 256 источников: из них 160 – отечественные, 96 – зарубежные. Диссертационное исследование выполнено по плану НИР ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава РФ (№ гос. регистрации 01.201155770).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа выполнена на базе экспериментального и клинко-экспериментального (лаборатория биохимии) лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава РФ. Экспериментальные исследования проведены на взрослых беспородных собаках (64 животных). В клинической части изучали биохимические показатели сыворотки крови и суточной мочи 53-х пациентов ортопедического профиля, которым проводили удлинение костей конечностей по методу Г.А. Илизарова. Материалом исследования служили: сыворотка крови, эритроцитарная масса, плазма крови людей и животных и суточная моча людей.

На проведение экспериментальных и клинических исследований получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава РФ. Содержание животных, оперативные вмешательства и эвтаназию осуществляли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей; «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755); требованиями инструкции №12/313 Министерства здравоохранения РСФСР «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментальных биологических клиник» от 06.01.73 г. Перед проведением клинического исследования было получено информированное согласие всех пациентов в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008).

Особенности метаболических реакций организма в условиях оперативного удлинения костей голени по Илизарову изучали на собаках, которые были разделены на три группы. 1-я группа: 35 собакам проводили удлинение костей голени с режимом удлинения 1мм/сутки за 4 приема вручную, из них 26-и животным удлинение проводили в течение 28 суток, 9-и животным – в течение 35 суток. 2-я группа: 9-и собакам проводили удлинение костей голени с режимом удлинения 1,5 мм/сутки за 6 приемов вручную в течение 20 суток. 3-я группа: 20-и собакам проводили удлинение костей голени с режимом удлинения 3 мм/сутки в автоматическом режиме за 120 приемов в течение 10 суток.

Всем животным в условиях операционной на голень накладывали наружную конструкцию для чрескостной фиксации, затем долотом осуществляли открытую поперечную остеотомию малоберцовой кости в области средней трети диафиза, далее на том же уровне проводили закрытую

флекссионную остеоклазию большеберцовой кости. Через 5 суток после остеоклазии начинали distraction костей голени. Конечная величина удлинения голени во всех группах (кроме 9 животных первой группы, которым удлинение проводили в течение 35 суток, величина удлинения составила $17,8 \pm 0,9\%$ от длины сегмента) была одинакова и в среднем составила $14,5 \pm 0,8\%$ от длины сегмента. Далее следовал период фиксации, до формирования анатомически состоятельного регенерата, оцениваемого по данным рентгенографии, после чего аппарат демонтировали. Оперативные вмешательства выполнены к.в.н. А.А. Емановым, к.в.н. Н.А. Кононович, к.в.н. М.А. Степановым. У всех животных в динамике эксперимента изучали биохимические показатели сыворотки крови, которые сравнивали со значениями, полученными до начала эксперимента.

Клинический материал составили пациенты ортопедического профиля. Изучены биохимические показатели сыворотки крови и суточной мочи у 24-х пациентов с врожденными укорочениями костей нижней конечности (возраст 19-39 лет); у 15-и – с посттравматическими укорочениями костей нижней конечности (возраст 18-37 лет); у 14-и соматически здоровых людей, которым проводили косметическое удлинение костей нижних конечностей (возраст от 20-35 лет). Все пациенты были пролечены с применением аппарата Илизарова по методикам Центра, ранее ортопедического лечения им не проводилось. Изучаемые показатели сыворотки крови и суточной мочи пациентов сравнивали со значениями 20-и практически здоровых людей в возрасте от 20 до 35 лет.

Для оценки белково-азотистого обмена в сыворотке крови животных и пациентов определяли концентрацию общего белка, белковых фракций, мочевины, С-реактивного белка и олигопептидов. Липидный обмен оценивали по концентрации общих липидов, общего холестерина, триглицеридов в сыворотке крови. Углеводный обмен - по содержанию глюкозы, молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот в сыворотке крови. Суммарное содержание промежуточных и конечных продуктов обмена оценивали по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме крови и эритроцитах. Минеральный и водно-солевой обмен оценивали по содержанию в сыворотке крови общего и ионизированного кальция, неорганического фосфата, магния, калия, натрия, хлоридов, а также по экскреции кальция и фосфата с мочой. Перекисное окисление изучали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), окисленно-модифицированных белков, интенсивности хемилюминесценции. Антиоксидантную систему (АОС) оценивали по содержанию витаминов А и Е в сыворотке крови и активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. Обмен костного матрикса - по активности тартратрезистентного изофермента кислой (ТрКФ) и щелочной (ЩФ) фосфатазы, а также по содержанию глюкозуриновых (ГУК) и сиаловых (СК) кислот в сыворотке крови. Состояние скелетных мышц и висцеральных органов оценивали по сывороточной активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), аспартат- (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ). В сыворотке крови определяли факторы роста: ангиопоэтин-1 (ANG-1), фактор стволовых клеток (SCF), эпидермальный фактор роста (EGF), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF),

трансформирующие факторы роста (TGF- α и TGF- β 1), тромбоцитарный фактор роста AA (PDGF-AA) инсулиноподобные факторы роста (IGF).

Активность КК, ЛДГ, ЩФ, ТрКФ, АсАТ, АлАТ, а также концентрацию МК, общего белка, мочевины, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, общего кальция, неорганического фосфата, магния, С-реактивного белка в сыворотке крови и моче определяли на автоматическом анализаторе Hitachi/BM 902 (Япония), используя наборы реагентов Vital Diagnostics (Россия). Содержание натрия, калия и хлоридов – на ионселективном блоке анализатора Hitachi/BM 902 (Япония). Концентрацию общих липидов – с помощью наборов реагентов LaChema (Чехия), сиаловых кислот наборами реагентов «Сиалотест 100» (Россия). Концентрацию ионизированного кальция рассчитывали из содержания общего кальция по общему белку сыворотки. Активность СОД в эритроцитах определяли по реакции, основанной на способности фермента конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы, образующиеся в результате взаимодействия НАДН и феназинметсульфата. Электрофорез белковых фракций проводили на системе Paragon Beckman (США) с использованием реагентов и пластин этой же фирмы. В депротеинизированной сыворотке определяли содержание ПВК – по методу Бабаскина, ГУК по реакции с карбазолом, в плазме – МДА по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Уровень диеновых конъюгатов в плазме крови определяли в гептановой фазе гептан-изопропаноловой (1:1) смеси при длине волны 232 нм. Продукты окисленно-модифицированных белков сыворотки крови определяли по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Содержание олигопептидов и ВНСММ в плазме крови и эритроцитах определяли по Малаховой. Хемилюминесценцию и концентрацию витаминов определяли на анализаторе «Флюорат-02-АБЛФ-Т» (Россия). Концентрацию факторов роста определяли иммуноферментным методом на фотометре EL_x808 (BIO-TEK Inc, США), используя наборы реагентов фирмы R&D Systems (США), Biotang Inc. (США), Life Science Inc. (США), Invitrogen (США).

Результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения. Нормальность выборок определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между двумя выборками оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок. Достоверность межгрупповых различий определяли с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллиса, с множественным сравнением с использованием критерия Данна. Корреляционную зависимость оценивали по критерию Пирсона и по критерию Спирмена. Факторный анализ проводили методом главных факторов, метод оценки общностей – анализ главных компонент.

Результаты исследования

Интеграция метаболических путей у собак при удлинении костей голени в различных режимах. Проведенное исследование показало, что минеральный состав сыворотки крови собак в ходе оперативного удлинения меньше всего изменялся у животных 1-й группы (1мм за 4 раза в сутки). Наиболее значительные изменения минерального обмена наблюдались у животных 3-й группы (3мм в сутки за 120 приемов). На момент снятия аппарата уровень

данных показателей во всех группах был в пределах дооперационных значений.

У животных 1-й группы до начала distraction отмечался рост активности ТрКФ и увеличение ЩФ во второй половине distraction. У животных 2-й группы активность фосфатаз в ходе эксперимента изменялась незначительно. У собак 3-й группы достоверная активация фосфатазной активности приходилась на первую половину фиксации. Концентрация ГУК в сыворотке крови собак всех групп росла с увеличением срока distraction. У собак 2-й и 3-й групп высокие значения ГУК сохранялись на этапе фиксации. Концентрация СК в сыворотке крови была значимо высокой у животных всех групп с начала distraction и до 15-х суток фиксации. Суммируя представленные данные, можно заключить, что обмен органической компоненты кости при distractionном остеогенезе увеличивался параллельно росту величины суточного удлинения (от 1 до 3 мм).

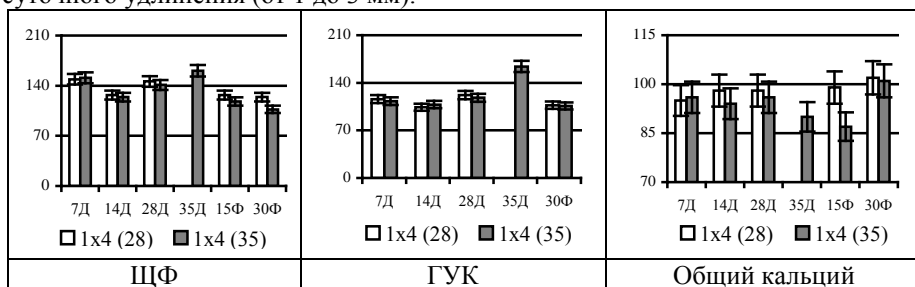


Рисунок 1 – Активность щелочной фосфатазы, концентрация глюконовых кислот и общего кальция (% от дооперационных значений) в сыворотке крови собак с режимом удлинения 1 мм в сутки за 4 приема с длительностью distraction 28 и 35 суток. *Примечание - По оси ОХ: 7Д, 14Д, 28Д, 35Д – сутки distraction; 15Ф, 30Ф – сутки фиксации.*

В этом плане возникает вопрос о характере метаболических изменений при увеличении длительности distraction. Нами обнаружено, что у собак с темпом удлинения 1мм за 4 раза в сутки с длительностью distraction 35 суток уровень ЩФ и ГУК после 28-х суток удлинения продолжал увеличиваться, а уровень кальция – снижаться (Рисунок 1). Однако к концу фиксации значительных отличий показателей у данных животных относительно значений животных, которым удлинение проводили в течение 28 суток, обнаружено не было. Таким образом, костная ткань обладает определенными метаболическими резервами, позволяющими увеличивать величину удлинения более 14% от исходной длины. Однако в таких условиях лимитирующим фактором является состояние параоссальных тканей. Действительно у всех животных отмечалось увеличение активности ЛДГ, КК, АсАТ, АлАТ в сыворотке на сроках эксперимента. Наиболее интенсивно активность ЛДГ, КК и аминотрансфераз возрастала у животных 3-й группы.

На протяжении периода distraction у собак всех групп в сыворотке крови на фоне роста уровня общего белка отмечалась гипоальбуминемия. Лишь в 1-й группе в конце фиксации концентрация альбуминов восстанавливалась до

значений дооперационного уровня. Гиперпротеинемия у экспериментальных животных развивалась за счет увеличения глобулиновых фракций. При этом уровень диспротеинемии в ходе оперативного удлинения у собак мало зависел от режима distraction. Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови животных всех групп было максимально увеличено в начале distraction. Такие наблюдения говорят о том, что воспалительная реакция – обязательный компонент distraction, а интенсивность воспаления определяет скорость репарации, поэтому маркеры воспаления (α -глобулины и С-реактивный белок) могут использоваться для прогноза течения distractionного остеогенеза.

Полученные нами данные показали, что интенсивность эндогенной интоксикации (рост уровня мочевины, олигопептидов и ВНСММ) увеличивалась с ростом величины суточного удлинения и более четко проявлялась у животных с удлинением 3 мм в сутки.

Концентрация глюкозы и общих липидов у собак всех групп в течение всего периода наблюдения была в пределах нормы. У собак всех групп обнаруживалась тенденция к накоплению МК в ходе удлинения. Содержание общего холестерина у животных всех групп было статистически значимо увеличено относительно дооперационных значений во время distraction. У собак 1-й группы наблюдалось достоверное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови с конца distraction и до 30-х суток после снятия аппарата. Во 2-й группе достоверно низкая концентрация триглицеридов отмечена в середине и конце distraction. Уровень триглицеридов в сыворотке крови собак 3-й группы во время эксперимента был пределах исходного фона.

Показатели водно-солевого обмена у животных всех групп не изменялись в ходе эксперимента. Рост продуктов ПОЛ у животных 1-й группы наблюдался в конце distraction, у животных 2-й и 3-й групп в середине и конце distraction. Такие отличия, были связаны с расходом антиоксидантных резервов в ходе удлинения: после роста в первой половине distraction показателей АОС крови (витамины, СОД) в дальнейшем происходило их снижение, причем более значительное у животных 2-й и 3-й групп.

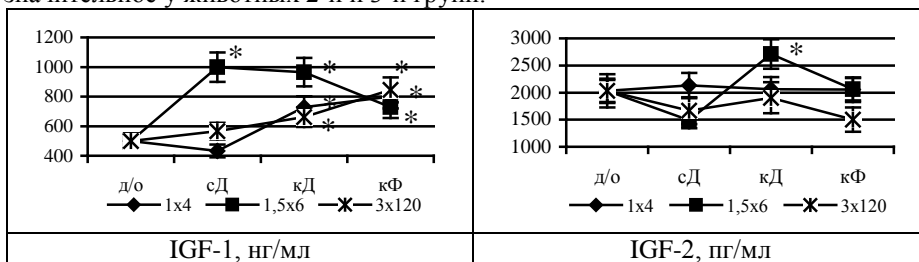


Рисунок 2 – Концентрация инсулинподобных факторов роста в сыворотке крови собак экспериментальных групп. Примечание - 1x4 – группа 1, 1,5x6 – группа 2, 3x120 – группа 3. По оси ОХ: д/о – до операции, сД – середина distraction, кД – конец distraction, кФ – конец фиксации. * - различия с дооперационными значениями достоверны при $p < 0,05$.

При изучении концентрации ростовых факторов обнаружено, что у

животных 1-й группы на этапе distraction достоверно возрастала концентрация SCF и IGF-1 в сыворотке крови, у животных 2-й группы - IGF-1, IGF-2, TGF- β 1, у собак 3-й группы - IGF-1 и VEGF (Рисунок 2, 3).

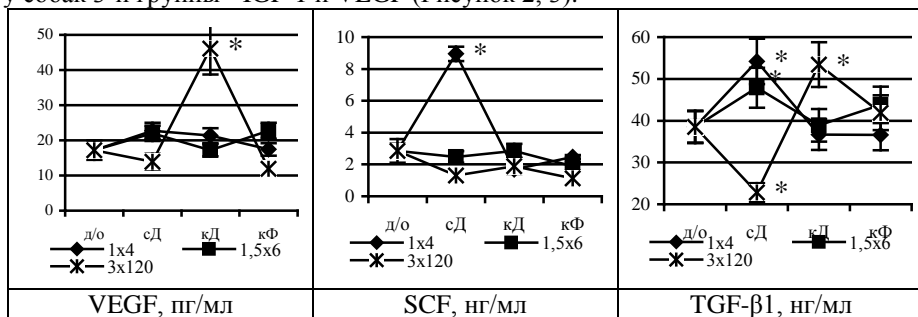


Рисунок 3 – Концентрация факторов роста в сыворотке крови собак экспериментальных групп на этапах удлиннения. *Примечание - См. рис. 2.*

На основе представленных данных нами выявлено, что при разных режимах удлиннения в рострегулирующие процессы на системном уровне вовлекались различные факторы: 1) при режиме удлиннения 1мм в сутки за 4 приема регенераторные механизмы в большей степени реализуются за счет стимуляции стволовых клеток (у животных этой группы на этапе distraction возрастала концентрация SCF); 2) при режиме удлиннения 1,5мм в сутки за 6 приемов регенераторные механизмы в большей степени реализуются за счет стимуляции метаболических механизмов в существующих клетках (у животных этой группы на этапе distraction удерживалась высокая концентрация IGF-1 и IGF-2); 3) при режиме удлиннения 3мм в сутки за 120 приемов регенераторные механизмы в большей степени реализуются за счет стимуляции ангиогенеза (только у животных этой группы на этапе distraction растет уровень VEGF).

Таким образом, результаты экспериментального исследования показали, что изменения маркеров, характеризующих метаболические сдвиги на местном (в пределах тканей удлиняемого сегмента) уровне в большей степени зависели от режима удлиннения и ее длительности. При этом показатели системного ответа организма (показатели энергообмена, воспаления, азотистого баланса, водно-солевого обмена, системы ПОЛ-АОС и т.д.) в ходе эксперимента носили однотипный характер, формируя системный, внешний контур адаптации. Поэтому изменения данных молекулярных процессов слабо зависели от изменения режима distraction.

Тем не менее, стратегия адаптации к оперативному удлиннению на молекулярном уровне определялась, прежде всего, длительностью distraction. При удлиннении костей голени в режиме 1мм за 4 приема в течение 28 суток адаптация к удлиннению у собак происходила интенсивным путем, за счет качественного перехода энергообмена на новый уровень функционирования, увеличения емкости защитных молекулярных механизмов (АОС и система детоксикации). У животных с темпом удлиннения 1,5 и 3 мм в сутки адаптация к удлиннению реализовалась за счет экстенсивных механизмов – гиперактивации

воспалительных и защитных механизмов, что, однако, приводило к нарастанию интоксикации и быстрому истощению их резервов.

Представленный анализ позволяет заключить, что системные изменения, формируя «фон» организма напрямую или опосредовано, но участвуют в формировании репаративной реакции, как в ходе distraction, так и фиксации. При этом можно предположить, что нарушения системных метаболических процессов в ходе distraction или на ранних сроках фиксации могут вызывать нарушения остеогенеза и формирования полноценного регенерата.

Метаболические изменения у людей с врожденной и приобретенной ортопедической патологией при оперативном удлинении костей конечностей по Илизарову. Проведенное исследование обнаружило, что изменения показателей минерального обмена в ходе оперативного удлинения были более значительны у пациентов с врожденными укорочениями. Динамика активности ЩФ у пациентов с посттравматическими укорочениями при удлинении была аналогична таковой у пациентов с косметическим удлинением, у которых также наблюдался более высокий рост ТрКФ. У пациентов с посттравматическими и врожденными укорочениями отмечался более существенный рост уровня ГУК и СК в сыворотке крови.

У пациентов с косметическим удлинением в середине distraction значительно повышалась активность КК и АсАТ. При врожденном укорочении в середине distraction достоверно увеличивалась активность КК.

У пациентов всех групп в конце distraction было обнаружено достоверное снижение концентрации общего белка относительно нормы и дооперационных значений. На фоне гипопроотеинемии у всех пациентов в конце distraction отмечалась гипоальбуминемия, которая у больных с врожденными укорочениями сохранялась до конца этапа фиксации. Гипопроотеинемия у пациентов всех групп сопровождалась диспротеинемией, связанной с ростом уровня белков острой фазы реакции. На фоне диспротеинемии существенных изменений концентрации мочевины, олигопептидов и окисленомодифицированных белков в крови пациентов всех групп не наблюдалось.

У всех пациентов в течение всего периода лечения концентрация глюкозы была в пределах дооперационных значений. У пациентов с косметическим удлинением в ходе лечения наблюдалась тенденция к росту концентрации ПВК в сыворотке крови. У пациентов с посттравматическими укорочениями значительно, относительно нормы и дооперационных значений, увеличивалась концентрация, МК и ПВК. У пациентов с врожденными укорочениями концентрация МК достоверно увеличивалась относительно нормы через месяц фиксации.

У пациентов с косметическим удлинением в середине distraction наблюдалось снижение концентрации общего холестерина. У пациентов с посттравматическими укорочениями на этапе distraction и через месяц фиксации статистически значимо снижалась концентрация триглицеридов. В группе пациентов с врожденными укорочениями зафиксирована достоверно низкая, относительно дооперационного фона, концентрация общих липидов.

Таким образом, анализ показателей углеводного и липидного обмена позволяет заключить, что реакции энергообеспечения у пациентов с

укорочениями костей нижней конечности различной этиологии в ходе лечения в целом были компенсированы: основные субстраты энергообмена в крови (глюкоза, триглицериды) претерпевали незначительные изменения. Однако, определенная степень декомпенсации энергетического обмена прослеживалась у пациентов с посттравматическими укорочениями. В частности, у пациентов этой группы отмечалось более выраженное накопление в сыворотке крови недоокисленных продуктов гликолиза (МК, ПВК).

Накопление продуктов ПОЛ в крови в ходе distraction в разной степени наблюдалась у пациентов всех групп. При этом концентрация продуктов ПОЛ в крови пациентов с посттравматическими укорочениями на всех сроках обследования была выше, чем у пациентов двух других групп. У пациентов с косметическим удлинением во время distraction в сыворотке крови наблюдалось достоверное снижение уровня витаминов Е и А в сыворотке крови и рост активности СОД в эритроцитах. У пациентов с посттравматическими укорочениями в течение всего периода лечения была достоверно снижена концентрация витамина Е, а активность СОД эритроцитов была достоверно повышена в конце distraction и через месяц фиксации. У пациентов с врожденными укорочениями достоверное снижение уровня витамина Е в сыворотке крови отмечалось к концу distraction, через месяц фиксации и на момент снятия аппарата. К концу лечения отмечалось значимое снижение уровня витамина А. Активность СОД у пациентов данной группы была повышена к середине distraction и через месяц фиксации.

Полученные данные показали, что нагрузка на АОС в период distraction, вызываемая активацией ПОЛ, у пациентов всех обследованных групп была одинаковой, а более значительные компенсаторные возможности АОС у пациентов с косметическим удлинением связаны лишь с относительным соматическим здоровьем пациентов. Тем не менее, поддержание механизмов антиоксидантной защиты в ходе оперативного удлинения является актуальной задачей не только для пациентов с приобретенными и врожденными укорочениями, но и для соматически здоровых людей, которым удлинение проводится с косметическими целями.

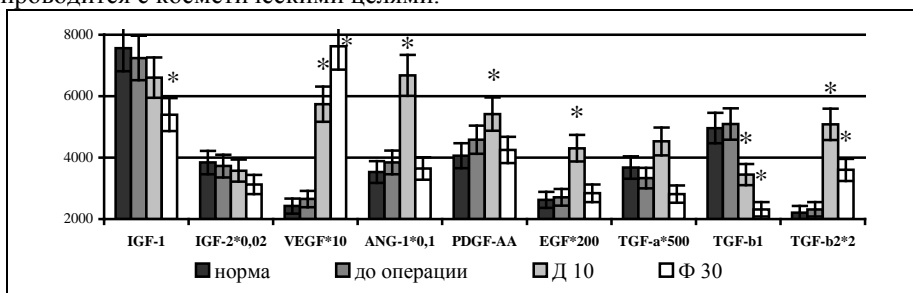


Рисунок 4 – Концентрация факторов роста (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с косметическим удлинением костей конечности. Примечание - * - достоверность различий с нормой при $p < 0,05$. Д10 – 10-е сутки distraction, Ф30 – 30-е сутки фиксации.

До лечения уровень факторов роста в сыворотке крови людей с

косметическим удлинением был в границах нормы (Рисунок 4). На 10-е сутки distraction у пациентов данной группы отмечалось статистически значимое увеличение уровня VEGF, ANG-1, PDGF-AA, EGF, TGF-b2, достоверно снижалось содержание TGF-b1. На 30-е сутки фиксации был повышен уровень VEGF. Концентрация IGF-1, TGF-b1 и TGF-b2 была значимо ниже нормы.

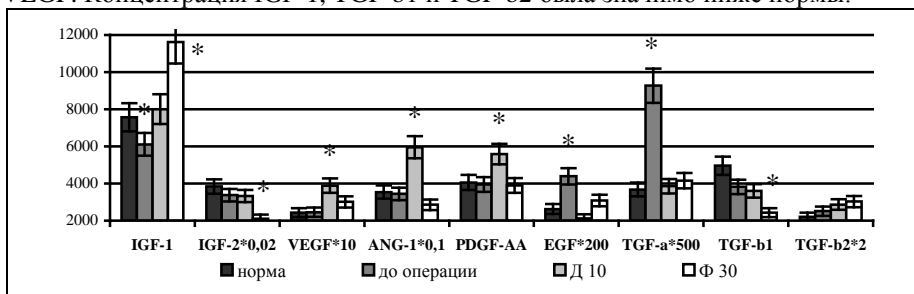


Рисунок 5 – Концентрация факторов роста (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с посттравматическим укорочением костей нижней конечности в динамике удлинения. Примечание - См. рис. 4.

У пациентов с посттравматическими укорочениями до лечения в сыворотке крови был снижен уровень IGF-1 и повышено содержание EGF, TGF-a (Рисунок 5). На 10-е сутки distraction у пациентов данной группы в крови значимо повышалось содержание VEGF, ANG-1 и PDGF-AA. На 30-е сутки фиксации в сыворотке крови обнаруживался рост IGF-1 при снижении IGF-2 и TGF-b1. У пациентов с врожденными укорочениями костей конечности в сыворотке крови до начала лечения был снижен уровень IGF-2 и повышено содержание ANG-1 и EGF (Рисунок 6). На 10-е сутки distraction в сыворотке крови обследованных пациентов достоверно увеличивалось содержание IGF-1 и TGF-b1. На 30-е сутки фиксации отмечен значимый рост TGF-a и TGF-b2.

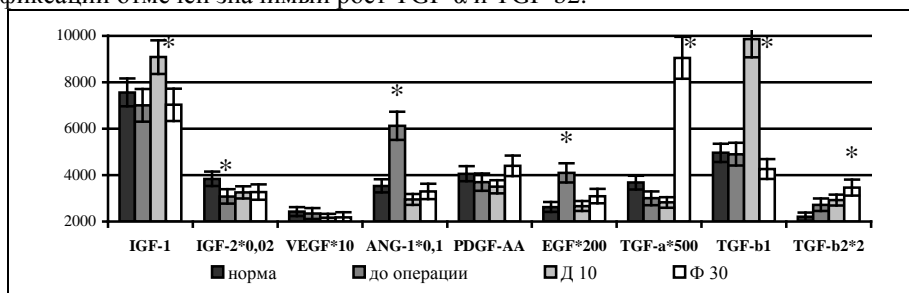


Рисунок 6 – Концентрация факторов роста (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с врожденным укорочением костей нижней конечности в динамике удлинения. Примечание - См. рис. 4.

Таким образом, результаты клинического исследования демонстрируют, что метаболические сдвиги, происходившие при оперативном удлинении костей конечностей у пациентов с посттравматическими укорочениями, отличались от динамики метаболических изменений как пациентов с косметическим

удлинением, так и пациентов с врожденными укорочениями. Причиной такой картины у пациентов с посттравматическими укорочениями, на наш взгляд, является феномен «метаболического следа», заключающийся в том, что нарушение целостности кости после перелома и последующая ее репарация приводит к формированию нового метаболического состояния, более реактивного к повторному повреждению, т.н. «след». Новое метаболическое состояние организма связано с образованием новых и видоизменением старых метаболических связей, как в пределах тканей и органов поврежденного сегмента, так и в контурах системной регуляции метаболизма.

Обоснование и разработка методологических подходов биохимической оценки дистракционного остеогенеза. В данном разделе нами изучены особенности метаболизма у собак с замедленным созреванием дистракционного регенерата после оперативного удлинения костей голени по Илизарову. Для этого нами проведен анализ биохимических показателей сыворотки крови 7 животных, у которых срок фиксации после удлинения голени в течение 28 суток (режим удлинения 1мм за 4 приема) составил более 45 суток (опытная группа), с 19-ю животными, длительность фиксации у которых после удлинения голени в течение 28 суток составила 30 суток (режим удлинения 1мм за 4 приема, контроль). Первичный анализ клинического материала указал на то, что четкие рентгенологические признаки, которые в период дистракции или на ранних сроках фиксации могли указывать на замедление процессов формирования состоятельного участка диафиза в последующем, отсутствовали. Это дает предпосылки к поиску соответствующих этиологических факторов путем оценки метаболических процессов на этапах лечения.

Обнаружено, что концентрация ионизированного кальция у животных опытной группы на 14-е и 28-е сутки дистракции была достоверно ниже контроля. Значимое снижение уровня ионов кальция у собак опытной группы было отмечено и на 30-е сутки фиксации, в то время как в контроле на этом сроке аппарат демонтировали. Уровень магния в сыворотке крови животных опытной группы был достоверно ниже контроля на 14-е сутки дистракции.

Активность ЩФ в сыворотке крови животных опытной группы в ходе эксперимента имела динамику схожую с контролем, но на 7-е сутки дистракции на 1/3 превышало контроль. В опытной группе на 14-е сутки дистракции отмечено достоверное снижение активности ТрКФ по сравнению с контролем. На 15-е сутки фиксации концентрация ГУК в сыворотке крови животных опытной группы была достоверно выше значений контрольной группы. Средние значения активности ЛДГ и КК в сыворотке крови животных опытной группы в ходе эксперимента были ниже показателей контроля.

Уровень окисленно-модифицированных белков и олигопептидов в сыворотке крови животных опытной группы на этапах эксперимента был выше, чем в контроле. Концентрация МК в сыворотке крови собак опытной группы на 14-28-е сутки дистракции была выше значений контроля. Динамика ВНСММ в плазме крови собак опытной и контрольной групп была одинакова, однако, если пик накопления продуктов катаболизма среди ВНСММ в плазме крови животных контроля приходился на 14-е сутки дистракции, то у собак опытной

группы он был зафиксирован на 28-е сутки distraction. У животных опытной группы, в отличие от собак контрольной группы обнаруживался значительный рост концентрации общего холестерина в сыворотке крови перед distraction и на 14-е сутки distraction. У животных контрольной группы с 28-х суток distraction и до конца фиксации наблюдалось снижение уровня триглицеридов в крови, в опытной группе концентрация данного метаболита в сыворотке крови достоверно от дооперационного уровня в эти сроки не отличалась.

В сыворотке крови собак опытной группы на 14-28-е сутки distraction наблюдался значимый рост содержания МДА в плазме. Активность СОД в контрольной группе была повышена в конце distraction и на 15-е сутки фиксации, в опытной группе активность фермента значимо от исходного уровня на сроках эксперимента не отличалась. Динамика изменения концентрации других показателей у собак обеих групп на сроках эксперимента была одинакова, межгрупповых отличий не наблюдалось.

Таким образом, профиль биохимических показателей сыворотки крови у собак опытной группы на всех сроках наблюдения отличался относительно животных контроля. При этом наибольшее расхождение биохимических параметров крови наблюдалось в период с 14-х по 28-е сутки distraction. На разных сроках наблюдения достоверные отличия отмечены для 11 показателей.

Чтобы получить представление об обменных нарушениях, приводивших к замедлению остеогенеза, мы использовали корреляционный и факторный анализ. Обнаружено, что на 14-е сутки distraction достоверно с длительностью фиксации коррелировал ионизированный кальций, олигопептиды и активность ТрКФ, соответственно $r=-0,80$ ($p=0,05$), $r=+0,80$ ($p=0,05$), $r=-0,66$ ($p=0,05$). Результаты факторного анализа выявили, что биохимические показатели сыворотки крови были достоверно связаны с длительностью фиксации только на сроке 14-е сутки distraction, и таким показателем был ионизированный кальций. Такие данные указывают на то, что нарушения кальций-фосфорного баланса, развивающиеся в конце distraction, могли быть причиной замедления созревания distractionного регенерата у животных основной группы. Однако, гипокальциемии как единственного фактора, приводящего к замедлению минерализации регенерата, не вполне достаточно. Мы обратили внимание на то, что у животных опытной группы при distraction и в первой половине фиксации отмечалось более интенсивное, чем в группе сравнения, накопление в крови продуктов распада (МК, ГУК, ВНСММ, олигопептиды). Такое явление есть следствие дезадаптации организма животных к оперативному удлинению. Это позволяет предположить, что гипокальциемии и накопление в крови продуктов распада можно отнести к критериям неблагоприятного течения остеорепарации, указывающим на необходимость коррекции режима distraction или ее прекращения.

ВЫВОДЫ

1. Реакция организма на удлинение костей конечностей по методу Илизарова сопровождается увеличением в сыворотке крови концентрации продуктов гликолиза, перекисного окисления, развитием диспротеинемии и эндогенной интоксикации, а также изменением спектра белковых факторов роста.

2. С ростом величины суточного удлинения в сыворотке крови происходит параллельное увеличение активности фосфатаз, креатинкиназы, накопление концентрации глюконовых кислот, усугубление гипокальциемии.
3. Метаболические изменения, развивающиеся в ответ на оперативное удлинение, зависят от исходного метаболического состояния организма, что отражается на особенностях обменного ответа при удлинении конечностей у пациентов с различной этиологией укорочения.
4. Скорость восстановления биохимических показателей сыворотки крови после прекращения дистракционных нагрузок (на этапе фиксации) зависит от режима удлинения и степени предшествующего изменения биохимических показателей.
5. Диагностическая и прогностическая информативность биохимических показателей сыворотки крови для лабораторной оценки течения остеорепаративного процесса при удлинении костей конечности может быть расширена за счет включения в обследование лактата и веществ низкой и средней молекулярной массы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поддерживающая антиоксидантная терапия в ходе оперативного удлинения костей конечности необходима как для пациентов с приобретенными и врожденными укорочениями, так и для соматически здоровых людей, которым удлинение проводится с косметическими целями.
2. Увеличение концентрации лактата и накопление в плазме крови веществ средней и низкой молекулярной массы во второй половине дистракции являются маркерами неблагоприятного течения дистракционного остеосинтеза у пациентов при оперативном удлинении костей конечности различной этиологии.
3. При отсутствии нарушений остеорепаративных процессов у пациентов в ходе удлинения костей конечности по Илизарову соотношение фосфатаз сыворотки крови (ЩФ/ТрКФ), измеренного на 7-10-х сутках дистракции, должно находиться в пределах 120-150% относительно дооперационного значения коэффициента.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в ведущих научных журналах РФ, рекомендованных ВАК РФ

1. Ерофеев, С.А. Биохимические исследования сыворотки крови и скелетных мышц при удлинении голени аппаратом Илизарова с темпом дистракции 3 мм в сутки в автоматическом режиме / С.А. Ерофеев, С.Н. Лунева, М.В. Стогов, **Н.В. Тушина** // Вестник новых медицинских технологий. - 2005. - № 3-4. - С. 89-91. (Список ВАК, РИНЦ-0,095, авт. 0,17 п.л.)
2. Стогов, М.В. Активность некоторых ферментов сыворотки крови собак / М.В. Стогов, С.Н. Лунева, Н.А. Кононович, **Н.В. Тушина** // Ветеринария. - 2006. - № 6. - С. 46-48. (Список ВАК, РИНЦ - 0,231, авт. 0,15 п.л.)
3. Аранович, А.М. Мониторинг биохимических показателей сыворотки крови у детей с врожденными укорочениями нижних конечностей при оперативном удлинении / А.М. Аранович, С.Н. Лунева, Е.А. Ткачук, М.А. Ковинька, **Н.В. Тушина**, Р.Б. Шутков // Гений ортопедии. - 2010. - №4. - С. 80-83. (Список ВАК,

РИНЦ-0,115, авт. 0,15 п.л.)

4. Ковинька, М.А. Динамика биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с посттравматическими укорочениями костей конечности в процессе лечения методом Илизарова / М.А. Ковинька, М.В. Стогов, **Н.В. Тушина**, Ф.Ф. Гофман // Гений ортопедии. - 2011. - № 4. - С. 35-38. (Список ВАК, РИНЦ - 0,115, авт. 0,15 п.л.)

5. **Тушина, Н.В.** Прогноз длительности созревания дистракционного регенерата / Н.В. Тушина, М.В. Стогов, Н.А. Кононович, А.А. Еманов // Травматология и ортопедия России. - 2012. - № 1. - С. 49-54. (Список ВАК, РИНЦ - 0,239, авт. 0,225 п.л.)

6. Стогов, М.В. Формирование понятия «метаболический след» / М.В. Стогов, К.И. Новиков, **Н.В. Тушина**, С.О. Мурадисинов // Гений ортопедии. - 2012. - № 4. - С. 100-103. (Список ВАК, РИНЦ - 0,115, авт. 0,2 п.л.)

7. Колесникова, Э.С. Оценка остеорепаляции у пациентов в ходе косметической коррекции длины нижней конечности по методу Илизарова / Э.С. Колесникова, М.В. Стогов, К.И. Новиков, З.С. Велиев, **Н.В. Тушина** // Гений ортопедии. - 2013. - № 2. - С. 98-101. (Список ВАК, РИНЦ - 0,115, авт. 0,125 п.л.)

Патенты РФ

8. Патент РФ № 2478973 Способ оценки репаративных процессов у пациентов при оперативном удлинении костей конечности / заявл. 28.12.2011; опубл. 10.04.2013, Бюл. № 10. // Стогов М.В., Лунева С.Н., **Тушина Н.В.**, Ткачук Е.А.

Статьи и тезисы в других изданиях

9. Стогов, М.В. Оценка состояния углеводно-энергетического обмена при удлинении голени по Илизарову / М.В. Стогов, Л.С. Кузнецова, С.Н. Лунева, **Н.В. Тушина** // Травматология и ортопедия: современность и будущее. Мат. междунар. конгресса. - М., 2003. - С. 367.

10. Кузнецова, Л.С. Состояние скелетного гомеостаза при удлинении голени у собак / Л.С. Кузнецова, А.Г. Колмакова, **Н.В. Тушина** // Морфофункциональные аспекты регенерации и адаптационной дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата в условиях механических воздействий: Мат. Междунар. науч.-практ. конф. - Курган, 2004. - С. 154-156.

11. **Тушина, Н.В.** Исследование биохимических показателей сыворотки крови у детей с ахондроплазией / Н.В. Тушина, М.А. Ковинька, А.М. Аранович // Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии: материалы науч.-практ. конф. - СПб., 2005. - С. 264-265.

12. Стогов, М.В. Адаптационные реакции организма на оперативное удлинение костей голени / М.В. Стогов, С.Н. Лунева, **Н.В. Тушина**, А.А. Еманов // Илизаровские чтения: мат. всероссийской научно-практической конференции. - Курган, 2010. - С. 338-339.

13. Стогов, М.В. Молекулярные механизмы адаптации скелетных мышц при травмах и оперативном удлинении костей голени / М.В. Стогов, Е.А. Ткачук, **Н.В. Тушина** // Илизаровские чтения: мат. всероссийской научно-практической конференции. - Курган, 2010. - С. 339-340.

14. Стогов, М.В. Способ оценки репаративных процессов в организме человека при оперативном удлинении костей конечности по Илизарову / М.В. Стогов, **Н.В. Тушина** // Мат. конф. «Улучшение качества оказываемой населению медицинской помощи в РФ». - Курган, 2010. - С. 104-105.

15. **Тушина, Н.В.** Местные и системные реакции адаптации пациентов к оперативному удлинению

- костей конечности по Илизарову / Н.В. Тушина, М.В. Стогов, М.А. Ковинька // Мат. междунар. научно-практ. конф. «Физиологические механизмы адаптации человека». – Тюмень, 2010. – С. 300-303.
16. Лунева, С.Н. Применение нагрузочной пробы с кальция лактатом для оценки готовности организма к повторному удлинению костей конечности / С.Н. Лунева, **Н.В. Тушина**, М.В. Стогов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 10. – С. 11.
17. Стогов, М.В. Минерализация distractionного регенерата при оперативном удлинении костей голени по Илизарову / М.В. Стогов, А.Н. Накоскин, **Н.В. Тушина**, А.А. Еманов // Материалы научно-практической конференции, посвященной 200-летию Н.И. Пирогова. Курган, 2010. – С. 165-166.
18. Лунева, С.Н. Биохимические показатели минерального обмена в оценке возможности повторного удлинения костей конечности (медицинская технология) / С.Н. Лунёва, М.В. Стогов, **Н.В. Тушина** // Курган: РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова, 2010. – 8 с.
19. **Тушина, Н.В.** Динамика фосфатазной активности сыворотки крови собак при различных режимах удлинения конечности / Н.В. Тушина, А.А. Еманов, М.В. Стогов // Человек и его здоровье: Тезисы XIV Всерос. Медико-биолог. конф. молодых исследователей. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2011. – С. 270-271.
20. **Тушина, Н.В.** Эффективность нагрузочной пробы с лактатом кальция при оценке готовности организма к повторному удлинению / Н.В. Тушина, М.В. Стогов, С.Н. Лунева // Мат. всерос. научно-практ. конф. «Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии». Омск, 2011. – С. 41.
21. **Тушина, Н.В.** Активность фосфатаз в сыворотке крови у пациентов с косметическим удлинением костей конечности / Н.В. Тушина, М.В. Стогов, К.И. Новиков // Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Илизаровские чтения». Курган, 2011. – С. 138-139.
22. Стогов, М.В. Энергетическое обеспечение скелетных мышц при оперативном удлинении костей голени / М.В. Стогов, **Н.В. Тушина**, А.А. Еманов // Мат. всероссийской научно-практ. конф. «Илизаровские чтения». Курган, 2011. – С. 505.
23. **Тушина, Н.В.** Анализ метаболических процессов у пациентов с посттравматическими укорочениями костей конечности в динамике лечения по методу Илизарова / Н.В. Тушина, Ф.Ф. Гофман, С.Н. Лунева // Материалы 44-й областной научно-практической конференции. Курган, 2011. – С. 130.
24. Стогов, М.В. Оценка метаболизма у собак при последовательном distractionно-компрессионно-distractionном остеосинтезе костей голени / М.В. Стогов, Н.А. Кононович, **Н.В. Тушина**, А.А. Еманов // Материалы 44-й областной научно-практической конференции. Курган, 2011. – С. 128-129.
25. **Тушина, Н.В.** Оценка костной репарации у пациентов с косметическим удлинением костей конечности / Н.В. Тушина, М.В. Стогов, К.И. Новиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 10. – С. 44.
26. Стогов, М.В. Снижение концентрация факторов ангиогенеза у пациентов с врожденными аномалиями развития костей конечностей / М.В. Стогов, С.Н. Лунева, К.И. Новиков, **Н.В. Тушина** // Чаклинские чтения: мат. научн.-практ. конф. травматологов-ортопедов. Екатеринбург, 2011. – С. 113.
27. **Тушина, Н.В.** Содержание витамина Е и витамина А в сыворотке крови пациентов с врожденными укорочениями костей нижних конечностей при удлинении по Илизарову / Н.В. Тушина, К.И. Новиков, М.В. Стогов // Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Новое в травматологии и ортопедии». Самара, 2012. – С. 196-197.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АлАТ – аланинаминотрансфераза;
- АОС – антиоксидантная система;
- АсАТ – аспаргатаминотрансфераза;
- ВНСММ – вещества низкой и средней молекулярной массы;
- ВУ – пациенты с врожденными укорочениями;
- ГУК – глюкуроновые кислоты;
- ДК – диеновые конъюгаты;
- КК – креатинкиназа;
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
- МДА – малоновый диальдегид;
- МК – молочная кислота;
- НР – пациенты с косметическим удлинением;
- ПВК – пировиноградная кислота;
- ПОЛ – перекисное окисление липидов;
- ПУ – пациенты с посттравматическими укорочениями;
- СК – сиаловые кислоты;
- СОД – супероксиддисмутаза;
- ТрКФ – тартратрезистентный изофермент кислой фосфатазы;
- ЩФ – щелочная фосфатаза;
- ANG – ангиопоэтин;
- EGF – эпидермальный фактор роста;
- IGF – инсулинподобный фактор роста;
- PDGF – тромбоцитарный фактор роста;
- SCF – фактор стволовых клеток;
- TGF – трансформирующий фактор роста;
- VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста.

Тираж 100 экземпляров. Заказ № 2763.
Отпечатано в типографии «Печатный двор».
640000, г. Курган, ул. Гоголя, 16